Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. E. Bauereisen

SÄURE-BASEN-BILANZEN UND SAUERSTOFF-VERBRAUCH AM PERFUNDIERTEN INTESTINALKREISLAUF DER RATTE.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Franz Mogl
aus Hofstetten

1980

Würzburg, den 26. November 1979

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Prof. Dr. med. E. Bauereisen

SÄURE-BASEN-BILANZEN UND SAUERSTOFF-VERBRAUCH AM PERFUNDIERTEN INTESTINALKREISLAUF DER RATTE.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Franz Mogl

aus Hofstetten

Würzburg, den 26. November 1979

Referent: Prof. Dr. med. J. Lutz
Korreferent: Prof. Dr. med. E. Bauereisen
Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 27. Februar 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0057

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
A. Zur historischen Entwicklung der vaskulären Perfusionstechnik des Darmes	1
B. Die Blutversorgung des Darmgewebes	2
II. ALLGEMEINE METHODIK UND VERSUCHSANORDNUNG	4
A. Operatives Vorgehen	4
B. Die Perfusionseinrichtung	9
C. Das Perfusat	11
D. Versuchsdurchführung, Analyse und Berechnung	12
III. ERGEBNISSE	17
A. Sauerstoffverbrauch	17
B. Säure-Basen-Haushalt	21
IV. DISKUSSION	34
A. Sauerstoffverbrauch	34
B. Säure-Basen-Haushalt	40
C. Über die methodischen Schwierigkeiten bei der künstlichen Durchblutung des Rattendarmes	48
V. ZUSAMMENFASSUNG	55
VI. LITERATURVERZEICHNIS	58

I. E I N L E I T U N G

A. Zur historischen Entwicklung der vaskulären Perfusionstechnik des Darmes

Seit ziemlich genau einem Jahrhundert findet die vaskuläre Darmperfusion als wichtige Untersuchungstechnik Anwendung in der Physiologie. Trotz einiger früherer Perfusionsversuche (Hales, 1733; Munro, 1738; Lieberkühn, 1782; Brown-Séquard, 1858), scheint doch Salvioli (1880) die Technik der Darmperfusion in die moderne Physiologie eingeführt zu haben (Parsons & Prichard, 1968). Er perfundierte Darmsegmente von Hunden mit verdünntem (0,75%ige NaCl), defibriniertem Kalbsblut und beobachtete die Peristaltik. Traversa (1897) benützte die gleiche Versuchsanordnung wie Salvioli, und in der Folgezeit stellten Gayda (1914), Mond (1924), Lombroso (1925), Gentile (1925), Gellhorn & Northup (1933) sowie Öhnell (1939) mit unterschiedlichen Perfusionsmethoden Untersuchungen am Darm an; doch die zahlreichen methodischen Schwierigkeiten, resultierend aus unzureichenden Kenntnissen physiologischer, biochemischer und operativer Prinzipien, z. B. wurde die Größe des Sauerstoffverbrauchs des Intestinalgewebes in allen diesen frühen Arbeiten nicht bestimmt, schlugen sich in entsprechend schlechten Ergebnissen nieder. Das führte dazu, daß die artifizielle Perfusion des Darmes als Untersuchungstechnik sich wenig

durchsetzte. Erst wesentlich später finden sich wieder zunehmend Arbeiten, die über Untersuchungen mit Hilfe der Perfusionstechnik berichten. Auch die Transplantationschirurgie mit dem Erfordernis der extracorporalen Organerhaltung führte zu entscheidenden methodischen und technischen Verbesserungen, so daß die vaskuläre Perfusion - trotz weiter bestehender Schwierigkeiten - eine sehr gute Untersuchungsmethode darstellt mit wesentlichen Ergänzungen gegenüber anderen experimentellen Möglichkeiten.

B. Die Blutversorgung des Darmgewebes

Der Organismus stellt hohe Anforderungen an den Darm: Absorption, Sekretion, Epithelregeneration und Peristaltik als energiefordernde Prozesse überraschen in ihrer Größe; z. B. bedeutet eine Oberfläche, die durch Krypten, Zotten und Mikrovilli etwa 600mal größer ist, als den äußeren Abmessungen entspricht (Pichotka, 1973), eine enorme Stoffaustauschkapazität zwischen Lumen und Darmwand. Die Mauserungszeit (= Zeit zur Erneuerung sämtlicher Epithelzellen) bei der Ratte beträgt ca. 1,5 Tage. Die Voraussetzung für solche Leistungen ist eine reiche Blutversorgung des Darmes mit einem Anteil der A.mes.superior von 8 - 9 % am HMV (beim Hund), bzw. 40 - 70 ml/(Min. x 100 g Darm) (Lutz & Bauereisen, 1971); die lokale Durch-

blutung der Mukosa beträgt etwa 500 ml/(Min. x 100 g Darm) (Folkow et al., 1963) - was der durchschnittlichen renalen Durchblutung entspricht. Lundgren (1967) beschreibt ein Gegenstromprinzip in den Mikrozotten, das unter anderem eine allzu rasche Resorption aus dem Darmlumen verhindern und dadurch das innere Milieu vor plötzlichen Konzentrationsänderungen schützen kann, daneben aber eine starke Extraktion des Sauerstoffs aus der Blutbahn unterdrückt (Lutz & Bauereisen, 1971). Eine suffiziente Blutversorgung ist also eine unabdingbare Voraussetzung zur Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionsabläufe im Darm.

Absicht dieser Arbeit war es, die Reaktionen des Rattendarmes bei artifizieller Normal- und Minderdurchblutung zu untersuchen, vor allem hinsichtlich des Sauerstoffverbrauchs und des Säure-Basen-Status.

II. ALLGEMEINE METHODIK UND VERSUCHSANORDNUNG

A. Operatives Vorgehen

Wir stellten unsere Untersuchungen, über die hier berichtet wird, mit 30 Albinoratten an (Wistar-Stamm); die Tiere hatten freien Zugang zu Futter und Wasser bis zum Versuchsbeginn. Das Körpergewicht schwankte zwischen 308 g bis 509 g ($\bar{x}$ = 392 g). Mit einer Chloralose-Urethan-Lösung (70 mg Chloralose, 280 mg Urethan in 10 ml Wasser) in der Dosierung 1 ml/kg Körpergewicht (intraperitoneal injiziert) wurde die notwendige Narkosetiefe der Tiere erreicht.

Die narkotisierte Ratte wurde auf einem beheizten Aluminiumtischchen an den Extremitäten festgebunden. Zusätzlich konnte eine Infrarotlampe, die mit einem Thermometer gekoppelt und auf einen Sollwert von 37°C eingestellt war, die Auskühlung des Tierkörpers verhindern. Durch einen ca. 2 cm langen Hautlängsschnitt am Hals wurde die Trachea freigelegt, eröffnet und eine Glaskanüle passender Dicke eingebunden, um bei Bedarf eine künstliche Beatmung durchführen zu können. Nun wurde auf einer Halsseite die V. jugularis externa und die A. carotis communis über eine Länge von etwa 1 cm freipräpariert. Das venöse

Gefäß diente später Infusionszwecken, das arterielle zur Messung des Systemdrucks, indem dann eine Verbindung zu einem Quecksilberthermometer hergestellt wurde.

Ein medianer Längsschnitt vom Xiphoid des Sternums bis etwa 0,5 cm zum Os pubis eröffnete die Bauchhöhle. Darm und Netz wurden aus dem Abdomen heraus auf die linke Körperseite gewendet, in mit Ringerlösung befeuchteter Gaze eingeschlagen und mit einer Plastikfolie umhüllt. Damit wurde einer Austrocknung der freiliegenden Peritonealfläche und der Organe entgegengewirkt. Die rechten Nieren- und Nebennierengefäße wurden mit einem Faden am Hilus umschlungen und gemeinsam abgebunden. Das Darmkonvolut wurde auf die rechte Seite verlagert, der Ursprung der A. mesenterica superior aus der Bauchaorta aufgesucht, letztere ca. 2 cm nach proximal und distal von umgebendem Gewebe befreit und vorsichtig von der V. cava inferior getrennt; die linke A. renalis und suprarenalis, beide Aa. spermaticae und Aa. lumbales wurden unterbunden, die linke V. renalis und suprarenalis zwischen zwei Ligaturen durchtrennt.

Zwei Fäden, lose um die Aorta geschlungen - einer distal, der andere proximal des Abganges der A. mes. sup. - hielten das Gefäß isoliert und dienten später zur Einbindung der Perfusionskanüle. Die V. porta wurde möglichst

weit peripher ein kurzes Stück von umgebendem Gewebe freigelegt und mit einem Faden lose umschlungen.

Nun wurden je ein ca. 10 cm langes PVC-Schlauchstück mit einer V_2A-Stahlkanüle an der Spitze in die V. jugularis externa und die A. carotis communis eingebunden. Dann erhielt das Tier durch die Kanüle in der V. jugularis Heparin in der Dosierung 0,1 ml/100 g Körpergewicht (1 ml ≙ 2500 USP-E, Liquemin^R, Hoffmann-La-Roche AG). Mit einem Gefäßklemmchen wurde die Bauchaorta unmittelbar unterhalb des Abganges der A. mes. sup. abgeklemmt, die Aorta distal davon eröffnet und eine V_2A-Stahlkanüle mit PVC-Schlauch in retrograder Richtung mit dem vorher gelegten losen Faden eingebunden. Das Schlauchstück war mit 0,9%iger NaCl-Lösung gefüllt und wurde mit der Druckseite einer okklusiven Rollenpumpe verbunden. Nach Entfernung der Klemme begannen wir mit der künstlichen Perfusion in kleiner Stromstärke (1 - 2 ml/Min.); erst jetzt erfolgte der Verschluß der Aorta proximal des Mesenterica-Abganges mit dem zweiten losen Faden. Die Kanüle für den venösen Abfluß aus dem Gefäßbett wurde in die Vena porta an der vorpräparierten Stelle eingebunden. Damit war die kontinuierliche, artifizielle Perfusion des Intestinums in situ - soweit zum Versorgungsgebiet der A. mes. sup. gehörend - ermöglicht, ohne jegliche Unterbrechung der Zirkulation, d. h. ununterbrochene, suffiziente Sauerstoffver-

sorgung des Gewebes war als Grundvoraussetzung für die Erhaltung der Lebensfähigkeit des Präparates gewährleistet (Operationsdauer etwa 45 Minuten). Daneben bietet dieses operative Vorgehen die Vorteile der einfachen technischen Durchführung, der geringeren Gefahr einer mechanischen Verlegung z. B. durch Abknickung, und den günstigen Effekt, daß am Darmkonvolut sehr wenig manipuliert werden muß, verglichen mit der Einbindung der Kanüle direkt in die Arteria mes. sup.. Gerber & Remy-Defraigne (1966) beschrieben eine entsprechende Operationstechnik, leicht abgeändert auch Bothwell et al. (1966). Daran orientierten sich Hanson & Parsons (1976), Penhos et al. (1969) sowie Parsons & Powis (1971).

Das Intestinalkonvolut wurde vorsichtig in die Bauchhöhle zurückverlagert, blieb weiterhin in mit Ringerlösung befeuchteter Gaze eingeschlagen und mit einer Plastikfolie abgedeckt. Etwa 15 Minuten lang wurde nun bei einer Stromstärke I = 3 ml/Min. der Darm perfundiert; nach dieser Äquilibrierungszeit erfolgte die erste Probeentnahme aus dem arteriellen und venösen Perfusat.

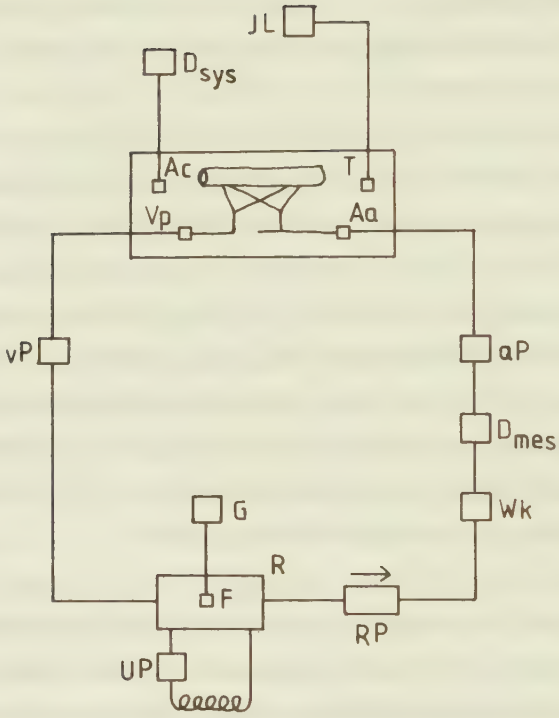

Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung. Erklärungen: Aa = Aorta abdominalis, Zufluß zur Arteria mes. sup., Ac = Arteria carotis, aP = Entnahmestutzen für arterielle Proben, D_{mes} = Perfusionsdruck in der Arteria mes. sup., D_{sys} = Systemdruck in der A. carotis, F = Glasfritte, G = Carbogengas, IL = Infrarotlampe, R = Reservoir, RP = Rollenpumpe, UP = Umwälzpumpe mit Thermostat, T = Thermometer, vP = Entnahmestutzen für venöse Proben, Vp = Vena porta, Wk = Windkessel.

B. Die Perfusionseinrichtung (Abb. 1)

Als Oxygenator-Reservoir verwendeten wir ein doppelwandiges zylindrisches Plexiglasgefäß mit 175 ml Fassungsvermögen (Höhe: 18 cm, Ø 3,5 cm). Eine Umwälzpumpe, gekoppelt mit einem Thermostaten, durchspülte fortwährend (bereits 1/2 Stunde vor Beginn des Versuchs) die Wandung des Behältnisses mit 38°C warmem Wasser. Unter Verwendung einer Glasfritte G (Firma Schott, Mainz), die von oben in das Innere des Reservoirs hing und über einen Flow-meter mit einer Carbogen-Stahlflasche verbunden war (95 % O_2; 5 % CO_2) erreichten wir eine gute Oxygenierung des Perfusats (durchschnittl. PO_2 = 267 mm Hg). Dem Problem der Schaumbildung versuchten wir mit dem Entschäumer Baysilon (Bayer-AG, Leverkusen) entgegenzuwirken, was nicht immer zur Zufriedenheit gelang. In etwa 5 mm Höhe vom Gefäßgrund befand sich der arterielle Abfluß. Mit einer vorher geeichten Rollenpumpe wurde eine Blut-Tyrode-Mischung (s. u.) in leicht pulsatorischem, kontinuierlichem Fluß über ein ca. 30 cm langes PVC-Schlauchsystem in den arteriellen Gefäßschenkel des Präparats gepumpt. Dazwischengeschaltet waren ein kleiner Windkessel zum Abfangen etwaiger Luftbläschen, der aber die Pulsationen der Rollenpumpe noch weitgehend bestehen ließ, eine Abzweigung zu einem Druckfühler (der Perfusionsdruck wurde fortlaufend registriert) und ein Entnahmestutzen für die

arteriellen Proben. Der venöse Rückfluß erfolgte nach Passieren des venösen Entnahmestutzens frei gegen Atmosphärendruck. Das portale Blut tropfte in das Reservoir zurück, der Oberrand des Behältnisses befand sich 2 cm unterhalb des Präparats.

Auf einem Schreibgerät mit mehreren Kanälen (Multi-Pen Recorder, Rikadenki, Tokio) wurden fortlaufend der Perfusionsdruck, der Systemdruck des Tieres (A. carotis) und die Blutflußgröße registriert.

Nach Beendigung des Versuchs wurde das Schlauchsystem sofort mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe mehrmals mit Wasser durchgespült und blieb über Nacht in einer Hämosollösung (Merz-Dade-AG, Bern). Am nächsten Tag erfolgte mehrmaliges Spülen mit aqua dest. und Trocknen in einem Wärmeschrank.

C. Das Perfusat

Frisch gewonnenes, heparinisiertes Rinderblut wurde zu 1 Teil mit 2 Teilen Bikarbonat-Tyrode-Lösung gemischt (Gesamtmenge: 100 ml). Die Bestandteile der Bikarbonat-Tyrode bezogen auf 1 Liter Lösung: 8,0 g NaCl (= 136,8 mMol); 0,2 g KCl (= 2,7 mMol); 0,2 g $CaCl_2$ (= 1,36 mMol); 0,1 g $MgCl_2$ (= 0,49 mMol); 2,0 g $NaHCO_3$ (= 23,8 mMol); 0,05 g NaH_2PO_4 (= 0,4 mMol); 1,0 g Glucose (= 5,5 mMol). Die Zusammensetzung folgt bis auf den Bikarbonatgehalt den Angaben von Muralt (1948). Infolge der Begasung mit 5 % CO_2 würde sich bei den ursprünglich angegebenen 11,9 mMol/l $NaHCO_3$ ein pH-Wert von nur 7,1 ergeben.

Als Plasmaeiweiß-Ersatz zur Herstellung eines ausreichenden onkotischen Druckes verwendeten wir Hydroxyäthylstärke HÄS (450/0,7), 6 g pro 100 ml Tyrode (Dr. E. Fresenius KG, Bad Homburg). HÄS (0- (2-Hydroxyäthyl)-amylopectin-hydrolysat) weist ein Durchschnittsmolekulargewicht $\bar{M}_w$ = 450 000 bei einem Substitutionsgrad von 0,7 auf. Die stark verzweigten HÄS-Moleküle müssen bedeutend schwerer sein als etwa die langen Dextranmoleküle, um eine vergleichbare intravasale Verweildauer zu haben. Die mittlere Halbwertszeit im Kreislauf beträgt nach Thomson et al. (1970) ca. 12 Stunden. Die hochmolekularen HÄS-Moleküle werden dabei durch α -Amylase im Blutkreislauf enzymatisch relativ rasch gespalten

(Metcalf et al., 1970). Durch das Mischungsverhältnis Rindervollblut/Tyrode = 1/2 erzielten wir einen Hb-Wert von 4,3 g/dl im Gesamtkollektiv. Die Blut-Tyrode-Mischung wurde gefiltert, in das Oxygenator-Reservoir gegeben und bereits 1/2 Stunde vor Versuchsbeginn im erwärmten Gefäß mit Carbogen-Gas durchperlt (95 % O_2; 5 % CO_2).

D. Versuchsdurchführung, Analyse und Berechnung

Unsere Versuchseinrichtung ermöglichte die Feststellung der Veränderungen im Säure-Basen-Status und hinsichtlich des Sauerstoffverbrauchs im Darm bei variablem Blutfluß. Zur Äquilibrierung behielten wir volumenkonstante Perfusion bis zur Erreichung eines steady state bei (Parameter: Perfusionsdruck); die durchschnittliche Dauer betrug 6 - 8 Min.. Dann erfolgte in möglichst kurzem Abstand je eine Perfusat-Probenentnahme aus dem arteriellen und venösen Schlauchsystem. Bei Verwerfung einer Vorlaufprobe genügten 0,7 ml (in einer 1 ml-Tuberkulinspritze) zur Bestimmung der notwendigen Werte. Äußerste Aufmerksamkeit wurde darauf gerichtet, die Proben luftblasenfrei aufzuziehen. Anschließend wurde eine neue Stromstärke I gewählt. Wir variierten I zyklusartig und stellten meist I = 3, 6, 9, 12, 15 ml/Min. ein. (Der Wert 15 ml/Min. war nur bei wenigen Präparaten möglich).

Insgesamt erhielten wir aus 30 Tierversuchen je 544 arterielle bzw. venöse Blutproben. Ein Experiment wurde in der Regel beendet durch zunehmendes Darmödem, Perfusionshochdruck und starke Abnahme des venösen Rückflusses (durchschnittliche Versuchsdauer: 2 Stunden). Die einzelne Probe wurde möglichst unmittelbar nach der Gewinnung analysiert; eine nennenswerte, verfälschende Diffusion der Blutgase aus Plastikspritzen ist bei den verwendeten Gasdrucken nach Rosenberg & Price (1973) auch bei längerer Dauer nicht zu befürchten. Aus jeder Blutprobe erfolgte die Bestimmung folgender Parameter:

1. PO_2: Bestimmung mit Pt-Elektrode vom Clark-Typ nach Lübbers & Windisch (1962).
2. pH: Bestimmung mit pH-Elektrode der Firma Ingold, Frankfurt/Main.
3. PCO_2: Bestimmung mit modifizierter pH-Elektrode nach Gleichmann & Lübbers (1960).

Alle drei Elektroden befanden sich in einem Meßgerät der Firma Eschweiler, Kiel.

4. O_2-Gehalt: Lex-O_2-Con, ein Meßgerät der Firma Lexington Instruments Corp., USA (Valeri & Zaroulis, 1972).
5. Hämatokrit: Mikro-Hämatokrit-Zentrifuge der Firma Heraeus-Christ GmbH, Osterode.

Mit diesen Parametern, dem Körpergewicht des einzelnen Tieres und der variablen Perfusionsstromstärke, gelang die Berechnung nachstehender Werte. Wir benützten dabei die Groß-Rechenanlage (AEG-Telefunken TF 440) des Rechenzentrums der Universität Würzburg.

6. IM = I x 100/Darmgewicht (ml Blut/(Min. x 100 g Feucht-Darmgewebe)).
   Das durchschnittliche Darmgewicht (feucht) des von der A. mes. sup. versorgten Teils wurde auf Grund von Literaturangaben mit 33 g/kg Körpergewicht angenommen (Donald & Aarhus, 1974: 28,2 $\pm$ 3,9 g/kg Körpergew.; Hohenleitner & Senior, 1969: 37 g/kg Körpergew.; Lutz & Bauereisen, 1971: 33,4 $\pm$ 5,9 g /kg Körpergew.). Dabei handelt es sich um frisches, fettfreies Darmgewebe mit zugehörigem Mesenterium, ohne Darminhalt.
7. $Hb = (0{,}33\ Hk_{art} + 0{,}33\ Hk_{port}) : 2$ (g/dl).
   Diese Beziehung für den Hb-Gehalt beruht auf einem mittleren Hämoglobingehalt der Erythrozyten von 33 g Hb/dl. Die jeweiligen Hämatokrit-Werte (Hk) resultierten aus zweifacher Bestimmung. Kontrolle des Hb erfolgte durch einzelne Bestimmungen nach der Cyanmethode.
8. AM = AG x IM/100 (ml O_2/(Min. x 100 g Darmgew.)).
   AM bedeutet arterielles O_2-Angebot über die Arteria mes. sup., AG den arteriellen O_2-Gehalt.

9. VM = (AG - PG) x IM/100 (ml O_2/(Min. x 100 g Darmgew.)).
   VM bedeutet den O_2-Verbrauch, PG steht für den portalen *) O_2-Gehalt.
10. EM = VM/AM x 100 (%).
    EM entspricht der O_2-Extraktion.
11. FHD = $10^{9 - pHP} - 10^{9 - pHA}$ (nMol H^+/l).
    FHD ist die Differenz der porto-arteriellen Konzentrationen an freien H^+-Ionen; pHP = pH (portal); pHA = pH (arteriell).
12. FHA = FHD x IM (pMol H^+/(Min. x 100 g Darmgew.)).
    FHA bedeutet Angebot an freien H^+-Ionen pro Minute und 100 g Darmgewebe.
13. BE = (1 - 0,0143 x Hb)[(Bic - 24) - (9,5 + 1,63 x Hb) (7,4 - pH)] (mMol/l).
    Diese Formel zur Berechnung des base excess stammt von Siggaard-Andersen (1974).
14. THD = $BE_{port} - BE_{art}$ (mMol H^+/l).
    THD ist die Differenz der porto-arteriellen Konzentrationen der titrierbaren H^+-Ionen.
15. THA = THD x IM (µMol H^+/(Min. x 100 g Darmgew.)).

---

*) Der Ausdruck "portal" steht hier und im Folgenden synonym für "venös". Er wurde beibehalten, da das verwendete Rechenprogramm auch für Leberwerte angelegt war und dabei das venöse Darmblut als portal gilt.

THA bedeutet Angebot an titrierbaren H^+-Ionen pro Minute und 100 g Darmgewebe.

16. $Bic = 0{,}03 \times PCO_2 \times 10^{pH - 6{,}1}$ (mMol/l).

    Bic ist die HCO_3^--Konzentration.

17. $DBic = Bic_{port} - Bic_{art}$ (mMol/l).

18. $TCO_2 = 0{,}03 \times PCO_2 + Bic$ (mMol CO_2/l).

    TCO_2 ist der totale CO_2-Gehalt.

19. $PCM = 22{,}2 \times 10^{-3} \times IM\ (TCO_{2port} - TCO_{2art})$ (ml CO_2/(Min. x 100 g Darmgew.)).

    PCM steht für die CO_2-Produktion durch das Darmgewebe.

III. E R G E B N I S S E

A. Sauerstoffverbrauch

Der Darmkreislauf weist insofern eine Besonderheit auf, als er als Teilkreislauf der Leber vorgeschaltet ist; die Leber erhält (bei der Ratte) etwa 75 % ihres Blutzuflusses aus der Pfortader (Lutz & Bauereisen, 1971). Vom Gesamtsauerstoffangebot an die Leber stammt aus dem portalen Blut ein beträchtlicher Anteil. Die Angaben in der Literatur variieren entsprechend den jeweiligen Durchblutungsverhältnissen. So wurden von Lutz et al. (1975) 66 % gemessen, die bis zu 26 % absinken können (Lautt, 1976). Jedenfalls ist die Leber in der Lage, bei einem Ausfall der Sauerstoffversorgung durch die A. hepatica zumindest ihren normalen Sauerstoffbedarf vollständig aus dem Portalblut zu decken. Die Sauerstoff-Extraktionskapazität der Leber ist sehr groß, sie erreicht fast 100 % bei vermindertem Angebot.

Die Abb. 2 zeigt eine Säulendarstellung der Parameter für den Darm und damit den deutlichen Unterschied gegenüber der Leber. Bei normalen Durchblutungsverhältnissen (in vivo: 70 ml Vollblut/(Min. x 100 g Darmgew.)) extrahiert

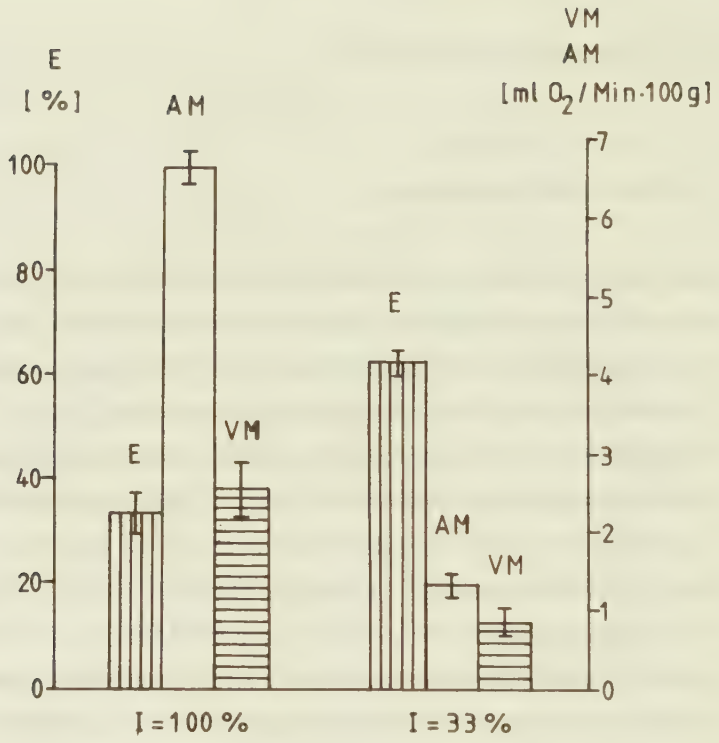

Abb. 2: Säulendarstellung der Werte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) für Sauerstoffangebot (AM), Sauerstoffverbrauch (VM), Sauerstoffextraktion (E) aus dem arteriellen Blut des Darmes bei Normaldurchblutung (I = 100 % = 95,03 ± 2,66 ml Blut/(Min. x 100 g Darmgew.)) und Ischämie (I = 33 % = 31,79 ± 2,21 ml Blut/(Min. x 100 g Darmgew.)).

das Darmgewebe 33,4 ± 4,28 % des O_2-Angebots. Dabei muß man berücksichtigen, daß die von uns erreichte maximale Stromstärke (= 95,03 ± 2,66 ml/(Min. x 100 g Darmgew.)) wegen des dabei vorliegenden geringen Hb-Wertes (5,4 ± 0,22 g/dl) etwa physiologischen Verhältnissen hinsichtlich des Sauerstoffangebotes entspricht. Die Extraktionskapazität des Intestinalgewebes ist also relativ gering verglichen mit anderen Organen. Selbst unter ischämischen Verhältnissen, d. h. bei O_2-Mangel, erreicht die Extraktion durch das Darmgewebe keine hohen Werte. Wir erzielten maximal 62,95 ± 1,43 %. Das Darmblut wird auch bei stärkstem Sauerstoffbedarf nicht über ein bestimmtes Maß hinaus desoxygeniert.

In Abb. 3 ist auf der Abszisse das O_2-Angebot aufgetragen gegen den O_2-Verbrauch auf der Ordinate. Es ist eine Sättigungscharakteristik der O_2-Verbrauchskurve bei steigendem O_2-Angebot erkennbar. Ab einer bestimmten Größe des Sauerstoffangebotes führt auch weitere Steigerung nicht zu vermehrtem Verbrauch; der Bedarf des Gewebes ist gedeckt, der Zellstoffwechsel läuft unter optimalen, aeroben Bedingungen. Der von uns als Maximum gemessene O_2-Verbrauch beträgt 2,5 ± 0,32 ml O_2/(Min. x 100 g Darmgew.).

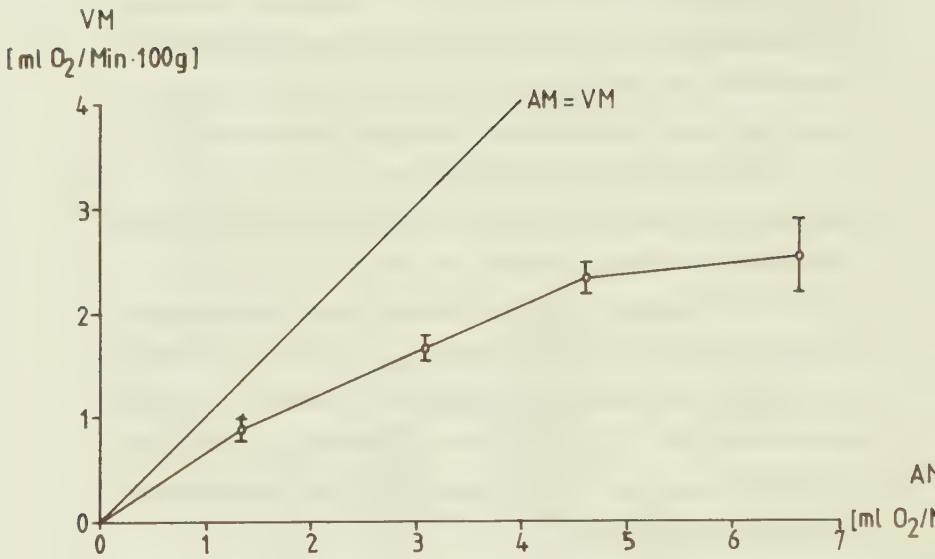

Abb. 3: Der Sauerstoffverbrauch (VM) in Abhängigkeit vom Sauerstoffangebot (AM) im Rattendarm. Die Werte ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) errechneten sich aus den Ergebnissen von 16 Tieren. Die Gerade AM = VM stellt die Identitätslinie dar.

B. Säure-Basen-Haushalt

Das Säure-Basen-Gleichgewicht des Organismus wird von zwei laufend entstehenden Stoffwechselprodukten beeinflußt, Kohlendioxid (= repiratorischer Faktor) und den Protonen nichtflüchtiger Säuren (= metabolischer Faktor). Die Resultierende aus der Einwirkung dieser zwei Komponenten ist der pH-Wert (Müller-Plathe, 1973). Drei Parameter kennzeichnen also den Säure-Basen-Status des Blutes:

1. pH-Wert: Maß der H^+-Ionen-Aktivität
2. PCO_2: Parameter für die respiratorische Komponente
3. Plasmabikarbonat, base excess: Parameter für die metabolische Komponente (daneben werden auch andere Größen gebraucht: Alkalireserve, Pufferbasen, Standardbikarbonat).

Henderson und Hasselbach setzten die drei Faktoren zueinander in Beziehung in ihrer grundlegenden Gleichung

(1) $$pH = pK_a + \log (\text{Base}) / (\text{Säure})$$

(Davenport, 1973). Diese Grundgleichung ist abgeleitet aus dem Dissoziationsgleichgewicht einer Pufferlösung. pK_a entspricht dem negativen Logarithmus der Gleichgewichtskonstanten.

Für den Säure-Basen-Status des Blutes, in dem das Bikarbonatpuffersystem (H_2CO_3/HCO_3^-) die dominierende Rolle spielt, gilt in abgewandelter Form:

(2) $$pH = pK_a + \log (HCO_3^-) / (H_2CO_3)$$

oder:

(3) $$pH = pK_a + \log (HCO_3^-) / a \times PCO_2$$

dabei ist: $pK_a = 6,1$

$a = 0,0301$ (Löslichkeitsfaktor für CO_2).

Tabelle 1 zeigt die Zusammenstellung der Säure-Basen-Parameter, die wir auf Grund unserer Meßergebnisse aus sämtlichen Blutproben bestimmt haben. Es wurde eine Gruppeneinteilung nach der Blutflußgröße vorgenommen; die Werte des arteriellen und des venösen Blutes sind gegenübergestellt. Eine Erklärung für die gewisse Abweichung der Werte bei der größten Stromstärke ist wohl in der dabei geringeren Anzahl n zu suchen: Meßfehler bei einzelnen Proben verfälschen stärker den Mittelwert.

Tabelle 1: Zusammenstellung der Säure-Basen-Parameter aller Meßergebnisse ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Gruppeneinteilung in Abhängigkeit von der Blutflußgröße

a) arterielle Werte

IM (ml/(Min. x 100 g))	33,3 ± 1,1	67,2 ± 1,4	84,4 ± 1,7	97,9 ± 2,3
pH	7,34 ± 0,01	7,32 ± 0,01	7,33 ± 0,02	7,36 ± 0,04
PCO_2 (mmHg)	43,8 ± 1,1	43,1 ± 1,0	42,3 ± 1,4	45,6 ± 3,5
Bic (mMol/l)	22,6 ± 0,6	21,8 ± o,5	21,7 ± 0,7	24,5 ± 1,8
BE (mMol/l)	- 1,9 ± 0,7	- 3,0 ± 0,6	- 3,4 ± 0,9	- 0,6 ± 2,1
n	189	210	113	32

Fortsetzung Tabelle 1:

b) venöse Werte

IM (ml/(Min. x 100 g))	33,3 ± 1,1	67,2 ± 1,4	84,4 ± 1,7	97,9 ± 2,3
pH	7,09 ± 0,01	7,13 ± 0,01	7,13 ± 0,01	7,18 ± 0,03
PCO_2 (mmHg)	62,1 ± 1,2	56,6 ± 1,1	55,2 ± 1,5	57,2 ± 3,5
Bic (mMol/l)	18,5 ± 0,5	18,2 ± 0,7	17,7 ± 0,5	20,3 ± 1,4
BE (mMol/l)	- 9,6 ± 0,6	- 9,5 ± 0,4	- 10,5 ± 0,6	- 8,2 ± 1,7
n	189	210	113	32

Zu 1:

Der pH-Wert als logarithmisches Maß gibt - linear verwendet - bei Vergleichsuntersuchungen ein verzerrtes Bild. Wir berechneten deshalb die H^+-Ionen-Konzentrationen in der Größe nMol/l. Abb. 4 zeigt die Differenz der venoarteriellen Konzentrationen der freien H^+-Ionen (FHD), aufgetragen gegen die Blutstromstärke in der A. mes. sup.. Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg der FHD bei Minderdurchblutung. Bei 25 % der Ausgangsgröße liegt der Betrag bei 43×10^{-9} Mol/l.

Multipliziert man FHD mit der Durchblutungsgröße IM, so erhält man die pro Zeiteinheit und Darmgewicht abgegebene Menge der freien H^+-Ionen: FHA. In Abb. 5 sind die FHA-Werte aufgetragen gegen die Stromstärke IM. Diese resultierenden Werte sagen nichts aus über die gesamte produzierte H^+-Ionen-Menge im Darmgewebe, sondern sind ein Maß für den H^+-Ionen-Abtransport. Es wird deutlich, daß mit verminderter Durchblutung die Ausschwemmung der Protonenmenge zurückgeht. Zum Teil wird auch die verminderte Bildung eines alkalischen Darmsekretes dabei eine Rolle spielen.

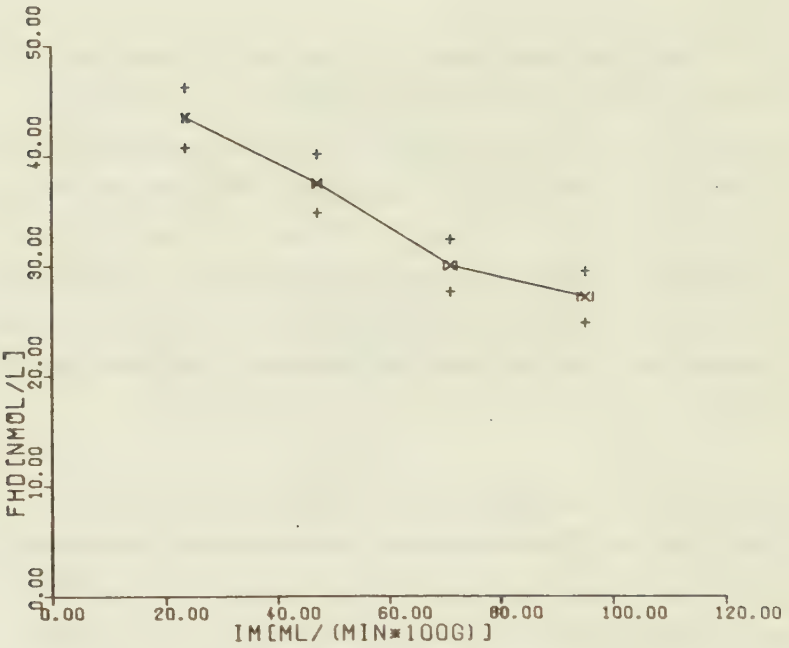

Abb. 4: Die porto-arteriellen Differenzen der freien H^+-Ionen (FHD) in Abhängigkeit vom Blutfluß (IM). Die eingezeichneten Werte stellen Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) dar und errechneten sich aus den Meßergebnissen der vollständigen Meßzyklen (die Veränderung der Stromstärken erfolgte meist zyklusartig).
Die Zeichnung wurde erstellt mit Hilfe eines Plot-Programms auf der Rechenanlage des Rechenzentrums der Uni Würzburg (ebenso die Abbildungen 5, 6, 7).

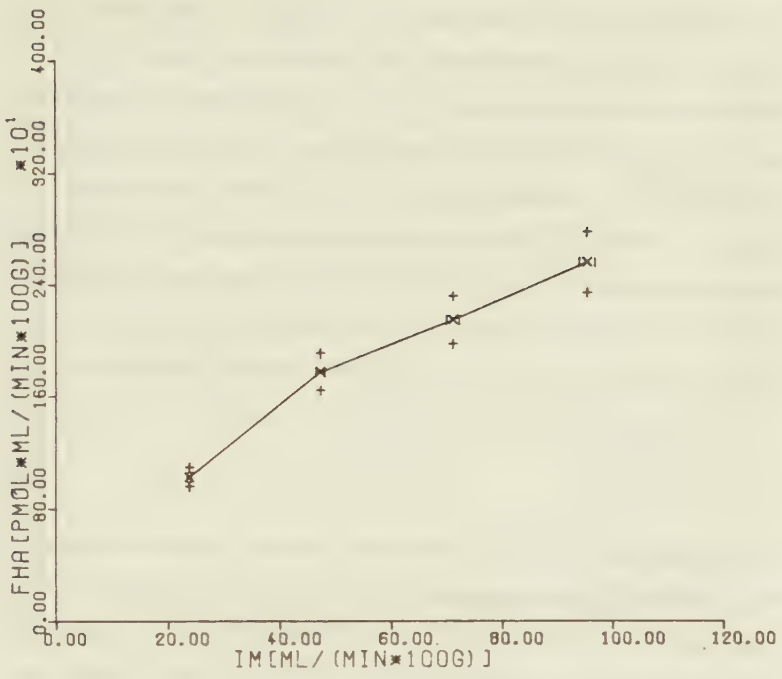

Abb. 5: Die pro Zeiteinheit abgegebene Menge freier H^+-Ionen als Funktion des Blutflusses ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). FHA ist ein Maß für den venösen Abstrom der Säuremenge, nicht der gesamten Produktion.

Zu 2:

Die respiratorische Komponente des Säure-Basen-Status, insbesondere die errechnete CO_2-Produktion, konnte bei unseren Untersuchungen nicht voll berücksichtigt werden. Der PCO_{2art} war auf Grund der Versuchsanordnung relativ konstant, die venösen Werte waren dagegen oft nicht eindeutig zu den pH-Wert-Veränderungen und den Durchblutungswerten korreliert. Auf die Problematik der Bestimmung der Gesamt-CO_2-Produktion wird später noch näher eingegangen, auch im Hinblick auf den Respiratorischen Quotienten RQ.

Zu 3:

Die Meinungen über ein adäquates Maß zur Charakterisierung der metabolischen Komponente des Säure-Basen-Status sind uneinheitlich. Müller-Plathe (1973) sieht im base excess und im aktuellen Plasmabikarbonat die zwei Meßgrößen mit dem größten Informationsgehalt. Beide stellen aktuelle Größen dar und bieten trotz ihrer Abhängigkeit von verschiedenen Begleitparametern wertvolle Aussagen.

Während mit der pH-Messung ausschließlich die freien, d. h. dissoziierten H^+-Ionen erfaßt werden, bleibt die wirkliche, aktuelle Acidität auf Grund der Pufferwirkung im Blut verborgen. Der base excess oder base deficit ist definiert als Basenkonzentration, gemessen durch Titration

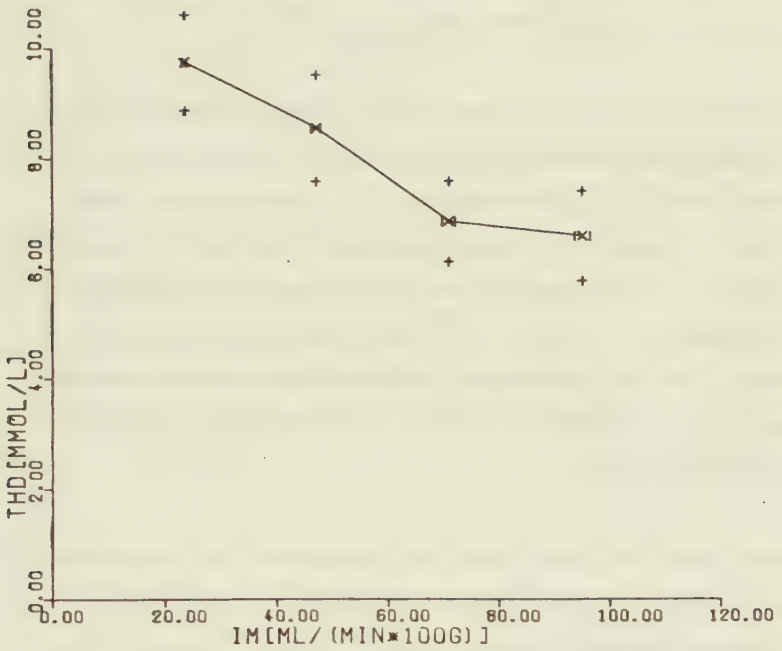

Abb. 6: Die porto-arteriellen Differenzen der titrierbaren H^+-Ionen-Konzentrationen (THD) in Abhängigkeit vom Blutfluß (IM). Die Werte errechneten sich über den base excess und stellen Mittelwerte dar mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

mit einer starken Säure bzw. einer starken Base bis zum pH = 7,4, bei pCO_2 = 40 mmHg und 37°C.

In Abb. 6 ist auf der Abszisse die Durchblutungsstärke aufgetragen, auf der Ordinate die porto-arteriellen Differenzen der titrierbaren H^+-Ionen-Konzentrationen (THD) in Form der porto-arteriellen base excess (base deficit) -Differenzen. Schon die wesentlich größere Einheit mMol/l bzw. mVal/l im Vergleich zu den PHD-Werten zeigt, daß der größte Teil der entstehenden Säurewerte im Blut der pH-Messung nicht zugänglich ist auf Grund der Pufferwirkung.

Auch hier läßt sich durch Multiplikation der Säurewerte mit den Durchblutungsgrößen der Abstrom der produzierten Säureäquivalente berechnen. Abb. 7 zeigt, daß der Säureabstrom wiederum bei Normaldurchblutung höher liegt als bei Minderdurchblutung.

In den Meßgrößen der titrierbaren Säurewerte ist zu einem wesentlichen Prozentanteil die porto-arterielle Differenz der aktuellen Bikarbonat-Konzentrationen enthalten. Diese Größe war in allen Durchblutungsbereichen negativ, d.h. das Blut verlor während der Darmgewebspassage an alkalischen Bestandteilen. Die negative porto-arterielle Bikarbonatdifferenz war am größten

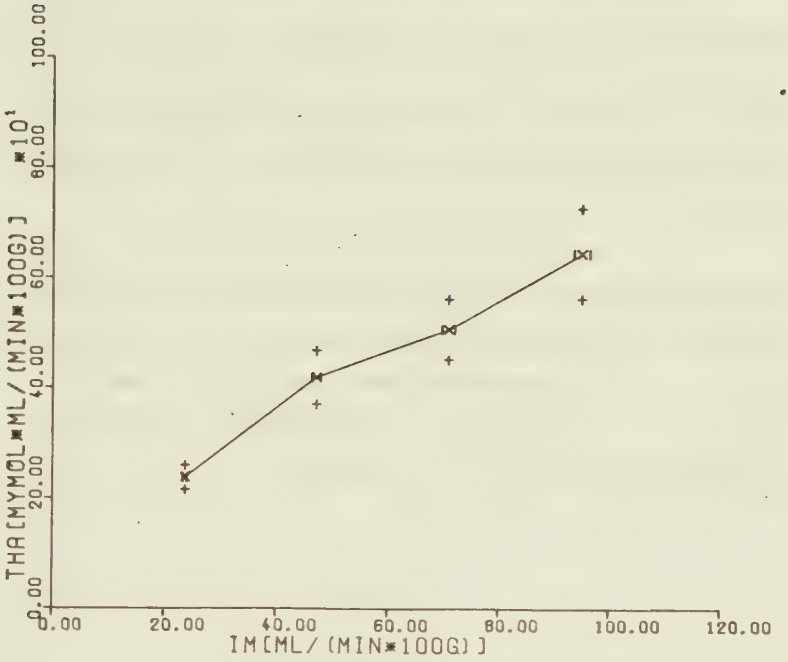

Abb. 7: Die pro Zeiteinheit abgegebene Menge der titrierbaren H^+-Ionen als Funktion des Blutflusses ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). THA ist ein Maß für den venösen Abstrom der titrierbaren Säuremenge, nicht der gesamten Produktion.

bei den geringen Durchblutungswerten. In Abb. 8 sind die negativen Werte zum besseren Vergleich - es handelt sich um eine Base - nach oben aufgetragen. Der Anteil des Bikarbonat-Verlusts (= Säureproduktion) am Gesamtwert der titrierbaren Säuredifferenz (THD) umfaßt im Durchschnitt mehr als 50 %.

Bezieht man wieder die Durchblutungsgröße IM mit ein, errechnet also die Bikarbonat-Verlustquote pro Zeiteinheit, ergeben sich für ischämische Verhältnisse 0,125 mMol HCO_3^-/(Min. x 100 g Darmgew.) und für Normaldurchblutung 0,336 mMol HCO_3^-/(Min. x 100 g Darmgew.).

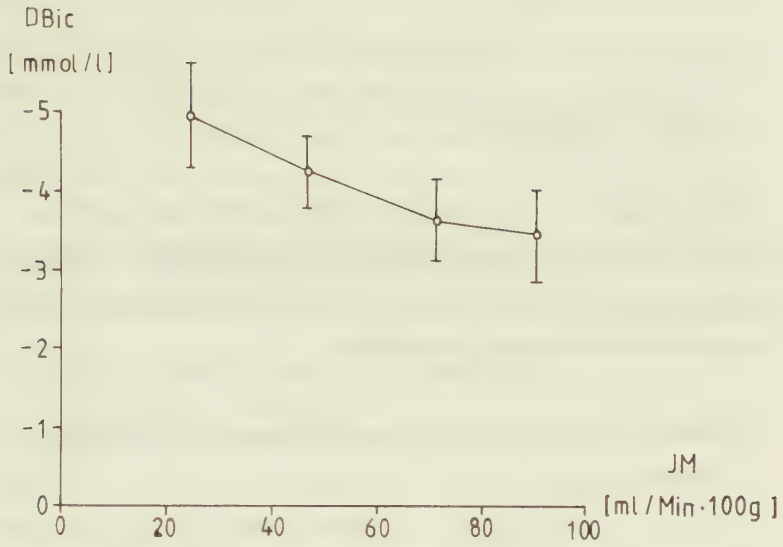

Abb. 8: Die veno-arteriellen Bikarbonatdifferenzen (DBic) in Abhängigkeit vom Blutfluß ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). Zum besseren Vergleich sind die negativen Werte (Basenverlust = Säureproduktion) nach oben aufgetragen.

IV. D I S K U S S I O N

A. Sauerstoffverbrauch

Verschiedene Autoren haben den Sauerstoffverbrauch im Intestinum bei den gebräuchlichsten Labortieren beschrieben. Dabei wurden im wesentlichen vier unterschiedliche Untersuchungsmethoden verwendet:

1. Artifizielle Perfusion des Gefäßbetts und In-vivo-Messungen.

2. Umgestülpte, kleine Darmsegmente, sog. "everted sacs" (meist im Rahmen von Absorptionsstudien).

3. Dünne Darmringe, -scheiben, -streifen: inkubiert in einem Medium, das als O_2-Träger fungiert.

4. Isolierte Mucosa- oder Mikrovilli-Präparationen.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung einer Anzahl von Arbeiten, getrennt nach Untersuchungstechniken, mit den jeweils angegebenen Sauerstoffverbrauchswerten. Da die einzelnen Autoren ihre VM-Werte mit unterschiedlichen Benennungen versahen, versuchten wir, soweit das möglich

Tabelle 2:

Angaben über den Sauerstoffverbrauch des Intestinums - gemessen mit unterschiedlichen Untersuchungstechniken. Mit +) gekennzeichnete Werte wurden aus Originalangaben umgerechnet, *) bedeutet In-vivo-Messung.

Autoren	Jahr	Spezies	O_2-Verbrauch ml/(Min. x 100 g Darmgew.)
1. Perfusionstechnik und In-vivo-Messungen			
Brodie T. G.	1910	Hund	1,79 (0,56 - 3,13) *
Roese H. J.	1930	Hund	0,44 (0,18 - 0,97)
Johnson P. C.	1960	Hund	1,13 (0,25 - 1,96) *
Varro V.	1965	Hund	2,8
Kavin H.	1967	Ratte	1,9 (0,85 - 3,4) +
Dubois R. S.	1968	Ratte	0,93 - 1,85 +
Hohenleitner F.	1969	Katze	0,82 (0,37 - 1,30)
Windmüller H.	1970	Ratte	2,15
Shepherd A. P.	1973	Hund	1,47
Johnson L.	1973	Katze	1,25 - 1,36
Lutz J.	1975	Katze	1,95
Hanson P. J.	1976	Ratte	3,18 +
Öhman U.	1976	Katze	0,28 - 1,1 +
Lautt W. W.	1977	Katze	2,5

Fortsetzung Tabelle 2:

Autoren	Jahr	Spezies	O_2-Verbrauch ml/(Min. x 100 g Darmgew.)
2. "everted sacs"			
Wilson T. H.	1954	Ratte	7,2 (5,2 - 9,1) +
		Hamster	4,85 (3,86 - 5,5) +
Tidball C. S.	1967	Ratte	0,35 - 0,47 +
Pietra P.	1970	Ratte	2,16 - 4,5 +
Levin R. J.	1974	Ratte	3,86 +
3. Darmringe, -streifen, -segmente			
Parkinson T. M.	1964	Ratte	3,36
Neptune E. M.	1965	Ratte	1,0
		Hamster	2,2
		Kaninchen	1,6
Clark B.	1967	Ratte	1,5
Sherratt H. S.	1968	Ratte	1,45
Stampa A.	1969	Ratte	1,49
Bronk J. R.	1967	Ratte	3,7 +
4. Mucosa			
Faust R. F.	1966	Ratte	1,75 +
Lester R. G.	1975	Hund	1,83 +

war, durch Umrechnung alle Werte einheitlich auf (Min. x 100 g Feucht-Darmgewicht) zu beziehen, um einen Vergleich zu ermöglichen. Unberücksichtigt blieben dadurch natürlich die verschiedenen Voraussetzungen, unter denen die Werte gewonnen wurden, und die weiterhin in Betracht zu ziehen sind. Soweit vom jeweiligen Autor der Wasseranteil des Feucht-Gewebes nicht angegeben war, orientierten wir uns bei der Umrechnung von Trocken- in Feuchtgewicht an den Ergebnissen aus der Literatur: Kavin et al. (1967) geben einen H_2O-Anteil von 78,7 % an; Johnson (1973): 68 %; Hanson & Parsons (1976): 77,7 %; Lee & Duncan (1968): 75,4 %; Parsons & Powis (1971): 79,6 %. Wir gingen von einem durchschnittlichen H_2O-Anteil von 77 % am Feucht-Darmgewebe bei den Umrechnungen aus. Wie bereits erwähnt, sind unmittelbare Vergleiche der Verbrauchswerte der einzelnen Autoren nur mit Vorbehalt möglich, da die Versuchsbedingungen stark variieren.

Der von uns gemessene Sauerstoffverbrauchswert von 2,5 $\pm$ 0,32 ml O_2/(Min. x 100 g Darmgew.) befindet sich in guter Übereinstimmung mit Werten anderer Untersucher, die ähnliche Versuchsbedingungen beschreiben. Wie schon betont, dürfte dieser Wert normoxämischen Verhältnissen entsprechen, da trotz der hohen Stromstärke das Sauerstoffangebot sich in normaler Höhe befindet. Ausgehend von einem In-vivo-Blutfluß durch die A. mes. sup. von

70 ml Blut/(Min. x 100 g Darmgew.) (Lee & Duncan, 1968; Steiner & Mueller, 1961; Windmüller et al., 1970) und einem normalen Hb-Wert bedeutet ein O_2-Angebot von 6,6 ml O_2/(Min. x 100 g Darmgew.) sogar eine leichte Hypoxämie. Abb. 3 läßt aber erkennen, daß wir uns dabei noch auf dem horizontalen Verlauf der Verbrauchskurve befinden.

Betrachtet man den Verlauf der Verbrauchskurve in Abb. 3 im Hinblick auf die eingezeichnete Identitätsgerade (O_2-Angebot = O_2-Verbrauch), wird deutlich, daß auch stark vermindertes Sauerstoffangebot zu keiner starken Annäherung der Kurve an die Gerade führt; d. h. die O_2-Extraktion durch das Intestinum auch bei niedrigsten Sauerstoffangeboten bleibt klar unter 100 % (unser gemittelter Maximalwert: 62,95 $\pm$ 1,43 %). Man könnte diese beschränkte Extraktionskapazität des Darmes als eine Art Sicherheitsfaktor für die Sauerstoffversorgung der Leber betrachten. Das Lebergewebe zeigt bei niedrigem Blutfluß eine Extraktion, die an die 100 %-Grenze heranreicht. Lutz et al. (1975) haben dieses unterschiedliche Verhalten des Darm- und Lebergewebes deutlich herausgearbeitet. Sie geben als entsprechende Werte an: E_{Leber} = 97 %; $E_{Intest.}$ = 75 % (bei der Katze). Das anatomische Korrelat für die beschränkte Extraktionsfähigkeit des Darmes liegt in den arterio-venösen Shunts in den Mikrovilli, die auch bei niedrigstem O_2-Angebot

eine Sauerstoffdiffusion in die venöse Abflußbahn ermöglichen (Lundgren, 1967).

Öhman (1976) postuliert auf Grund seiner Untersuchungen am denervierten, perfundierten Katzendarm eine "Autoregulation des Sauerstoffverbrauchs". Innerhalb weiter Bereiche bestehe keine Abhängigkeit des O_2-Verbrauchs von der Durchblutungsgröße. Die nach seinen Meßergebnissen errechnete Ausgleichsgerade im VM-IM-Diagramm verläuft ziemlich horizontal. Folgende Erklärung läßt sich dafür finden: die Einzelmeßergebnisse von Öhman liegen bei variablem IM nur im horizontalen Bereich unserer Sättigungskurve. Bei n = 64 befinden sich nur 3 Meßwerte unterhalb IM = 20 ml/(Min. x 100 g Darmgew.), welche durch die breite Streuung den Kurvenverlauf nicht beeinflussen. Die Ergebnisse von Lutz et al. (1975) zeigen, daß erst bei einer Stromstärke IM kleiner 20 ml/(Min. x 100 g Darmgew.) ein deutlicher Abfall gegen die Abszisse in der Verbrauchskurve eintritt. Die Meßergebnisse von Öhman können also durchaus als Bestätigung unserer Sauerstoffverbrauchswerte verstanden werden, zumindest aber nicht als widersprechend.

Pietra & Cappelli (1970) stellten in ihren Untersuchungen fest, daß durch hämoglobinfreies Perfusat keine ausreichende Versorgung des Darmgewebes mit Sauerstoff möglich ist.

Selbst bei maximalen PO_2-Werten gewährleistet rein physikalisch gelöster Sauerstoff kein suffizientes O_2-Angebot, da die Blutflußgröße nicht unbegrenzt zu steigern ist, sondern durch die anatomischen Gegebenheiten des Präparats (Kaliber der Gefäße) limitiert wird. Auf Grund unserer Ergebnisse läßt sich das bestätigen: Bei einem durchschnittlichen Hb-Wert von 4,5 g/dl bedeutet die maximal mögliche Stromstärke ein Sauerstoffangebot, das noch im normalen Bereich liegt. Eine Mindestkonzentration an Hämoglobin oder einem entsprechenden Ersatzmedium für den Sauerstofftransport ist nötig, wenn ein optimaler Zellstoffwechsel stattfinden soll.

B. Säure-Basen-Haushalt

Kreislauf und Stoffwechsel bilden eine funktionelle Einheit. Transport von Sauerstoff, Wasser, Elektrolyten, Hormonen und Substraten einerseits, Verteilung und Abtransport der Reaktionsprodukte der zellulären Prozesse andererseits sind Voraussetzung für die Kontinuität des energetischen Umsatzes (Engel, 1973). Für das Darmgewebe ist eine adäquate Durchblutung dringende Voraussetzung zur Erfüllung der vielfältigen Aufgaben in Resorption, Sekretion und Regeneration. Bei Minderdurchblutung ist sein inneres Milieu nicht nur gefährdet durch die endo-

gene Entstehung von Säureäquivalenten, sondern die Resorptionsfähigkeit stellt eine zusätzliche Bedrohung des Säure-Basen-Status im Darmblut dar. Das bereits erwähnte Gegenstromprinzip in den Mikrozotten (Lundgren, 1967) bedeutet einen gewissen Schutz davor. Die endogen anfallenden Protonen belasten voll das Puffersystem des Blutes und verändern damit den pH-Wert.

Sogesehen ist es nicht überraschend, daß Minderdurchblutung bzw. Hypoxie einen deutlichen Anstieg der veno-arteriellen Differenzen der freien H^+-Ionen verursacht (vgl. Abb. 4). Bei der Beurteilung der Säureparameter im Intestinalblut fällt besonders die Höhe der Werte in Abhängigkeit von der Durchblutungsstärke auf. Aufgrund des resorptiven und sekretorischen Flow von sauren und alkalischen Valenzen repräsentiert allerdings der H^+-Ionen-Abtransport im venösen Blut keinesfalls die vollständige Säure-Basen-Bilanz.

Vergleicht man die FHD-Werte für Darm und Leber der Ratte in Abhängigkeit vom Blutfluß (Abb. 9), zeigt sich deutlich stärkerer Säureanfall im Abflußvolumen des Darmblutes bei Normaldurchblutung und sofortiger Anstieg der freien H^+-Ionen-Differenz mit beginnender Minderdurchblutung. Die Leber reagiert erst wesentlich später, aber dann umso steiler mit der Vergrößerung des Säureüberschusses.

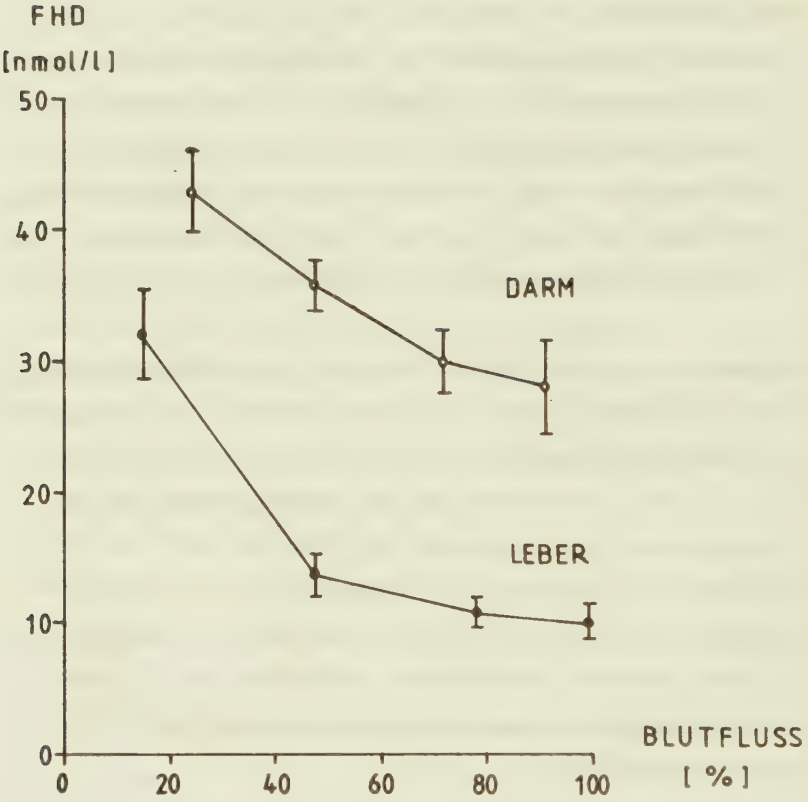

Abb. 9: Die porto-arteriellen Differenzen der freien H^+-Ionen-Konzentrationen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) in Abhängigkeit vom Blutfluß für Leber und Darm der Ratte. Dabei gilt:
100 % Darm-Blutfluß = 95 ml/(Min. x 100 g Darmgew.)
100 % Leber-Blutfluß = 205 ml/(Min. x 100 g Lebergew.)
Die Ergebnisse für die Leber stammen aus Untersuchungen, die in Kürze veröffentlicht werden (Jacobs, A.).

Diese Unterschiede werden noch deutlicher in Abb. 10: Die Konzentrationsdifferenzen der titrierbaren Säurewerte (base excess) beider Organe sind aufgetragen gegen die Blutflußgröße. Die Leber befindet sich bei normaler Durchblutung in einem ausgeglichenen Säure-Basen-Status, der Darm dagegen zeigt bereits hier eine beträchtliche venöse Säureabgabe: 5,9 (mMol/l). Die Ursache dafür liegt in der Produktion des alkalischen Darmsaftes mit hohem Bikarbonatanteil, was sich in der Säure-Basen-Bilanz als H^+-Produktion niederschlägt. Podesta & Mettrick (1977) stellten bei ihren Untersuchungen eine verstärkte HCO_3^--Sekretion vor allem im Ileum und Colon fest, während der pH-Wert des jejunalen Darmsaftes stärker im sauren Bereich liegt, und eine HCO_3^--Sekretion (netto) nur bei bikarbonatfreiem Darminhalt stattfindet. Parsons (1956) bestimmte für den Darm der Ratte folgende pH-Werte: Jejunum: pH = 6,5; Ileum: pH = 7,5; Colon: pH = 7,5. Für den Jejunalsaft des Menschen fanden McGee & Hastings (1942) ebenfalls einen pH von 6,5.

Die Bikarbonatsekretion führt zu PCO_2-Werten im Lumen, die teilweise höher liegen als im Plasma. Der Darm ist in der Lage gegen einen Konzentrationsgradienten die CO_2-Spannung des Darminhalts aufrechtzuerhalten (McGee & Hastings, 1942; Parsons, 1956). Aus diesem Grund ergibt die Bestimmung der CO_2-Produktion im Blut allein auch

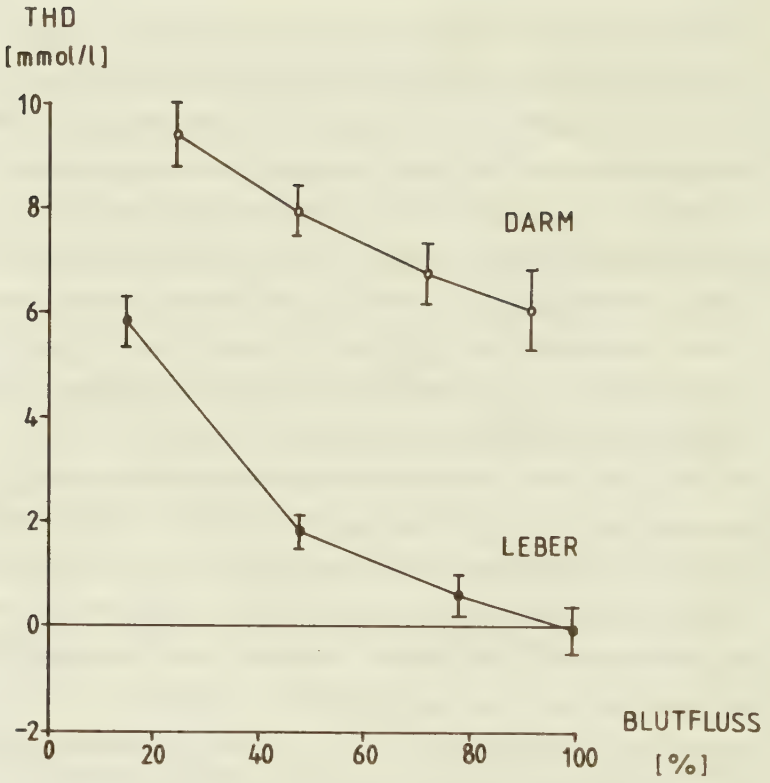

Abb. 10: Die veno-arteriellen Differenzen der titrierbaren H^+-Ionen - Konzentrationen ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) in Abhängigkeit von der Durchblutung für Darm und Leber der Ratte (vgl. Abb. 9).

keine aussagefähigen Werte im Hinblick auf den Respiratorischen Quotienten (RQ). Wir ermittelten bei fast allen Stromstärken eine negative Gesamtproduktion von CO_2 (PCM) im Durchschnitt. Auch Hohenleitner & Senior (1969) wiesen auf diese Problematik hin, die sich bei Bikarbonat- bzw. CO_2-Verlusten ins Lumen ergibt. Brodie et al. (1910) errechneten RQ-Werte aus dem Darmblut bis herab in den Bereich von 0,05.

In Abb. 8 ist die porto-arterielle Bikarbonat-Differenz gegen unterschiedliche Blutflußgrößen aufgetragen. Stellt man diesen Resultaten die entsprechenden Werte der Leber gegenüber, zeigen sich auch hier deutliche Unterschiede (Abb. 11). Die Leber läßt unter Normalbedingungen und selbst bei auf 80 % verminderter Durchblutung einen Bikarbonat-Überschuß erkennen, welcher erst bei stärker werdender Ischämie einem Defizit weicht. Im Darm dagegen liegt immer ein deutliches Bikarbonat-Defizit vor, auf dessen Ursachen oben ausführlich eingegangen wurde.

Multipliziert man die Differenzbeträge der porto-arteriellen Bikarbonat-Konzentrationen mit den Stromstärkewerten, läßt die höhere Leberdurchblutung das Bikarbonat-Defizit in der Leber bei Ischämie sogar gegenüber dem Intestinum überwiegen. Man kann aber nicht die Leber praktisch allein für die unter Mangeldurchblutung im Splanchni-

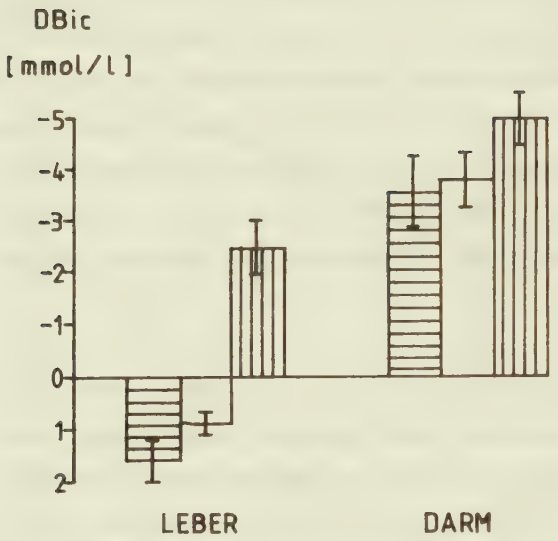

Abb. 11: Vergleichende Säulendarstellung der veno-arteriellen Bikarbonatdifferenzen für Darm und Leber bei Normaldurchblutung (= 100 %, quergestreifte Säulen), geringer Durchblutungsverminderung (= 80 %, helle Säulen) und starker Ischämie (= 25 %, längsgestreifte Säulen). Mittelwerte mit Standardabweichung ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

kusbereich auftretende Acidose verantwortlich machen. Beim Wechsel von Bikarbonatüberschuß zum -defizit tritt ischämiebedingt Laktatabgabe an die Stelle des Laktatverbrauchs, wie er bei normalen Verhältnissen vorliegt. Der Laktatmetabolismus der Leber ist allerdings etwas komplexer zu sehen, da z. B. bei metabolischer Alkalose schon bei normaler Blutversorgung Laktat abgegeben wird.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die nahezu ausgeglichene Säurebilanz der Leber unter Normalbedingungen bei stärkerer Ischämie vergleichsweise plötzlich in eine acidotische Stoffwechsellage umschlägt, während der bereits bei optimaler Durchblutung vorliegende Säureüberschuß im venösen Darmblut nur einen graduellen Anstieg erkennen läßt. Dieses in beiden Organen unterschiedliche metabolische Verhalten zeigen die Parameter in der Tendenz einheitlich auf, sei es das aktuelle Plasmabikarbonat, die titrierbare Säure oder die freien H^+-Ionen.

C. Über die methodischen Schwierigkeiten bei der künstlichen Durchblutung des Rattendarmes

Wie schon anfangs erwähnt, waren Untersuchungen des Darmes mit Hilfe der artifiziellen Perfusion bis vor etwa zwei Jahrzehnten eher selten, vor allem waren sie wenig erfolgreich. Seit etwa 15 Jahren finden sich dann zahlreiche Arbeiten, deren Autoren aber zumeist nur zu einem Teil die auftretenden Schwierigkeiten lösen konnten: Vasokonstriktion, Hypermotilität, Perfusionshochdruck, Ödeme, Blutungen, Flüssigkeitsansammlung im Lumen, fortschreitende Zerstörung des Mukosaepithels und damit Ausfall der darmspezifischen Funktionen erfordern nach wie vor ernsthafte Aufmerksamkeit.

Bereits bei Salvioli (1880) erscheint ein Hinweis auf beobachtete Schleimhautschädigung: "In der Regel rötet sich dieselbe, oft wird sie von Ödem geschwellt, und ihr Epithel abgestoßen." Lombroso (1925), der den Darm von Hunden mit Ringerlösung perfundierte, berichtete, daß im Verlauf von etwa 90 Minuten (P_{mes} = 40 - 60 mmHg) 1/3 bis 1/2 des Perfusats in das Lumen verschwand.

Roese (1930) beschreibt Darmödem und Nekrosen der Mukosa (Hund), die er bei seinen Präparaten beobachtete. Ausführlich geht Öhnell (1939) auf die verschiedenen Schwie-

rigkeiten bei Absorptionsstudien des Rattendarmes ein. Er verwendete eine Reihe von Perfusaten (Hämoglobin-Ringer-Lösung; verdünntes Rinderblut; Mischung aus Rindererythrozyten, NaCl-Lösung und Gummi-arabicum-Lösung) und stellte stärkste Vasokonstriktion, Druckanstieg, Darmspasmen, Petechien und Mukosazerstörung fest.

Aber auch die Untersucher in jüngerer Zeit hatten mit den gleichen Problemen zu kämpfen und konnten sie nur unter Verwendung von verschiedenartigen Medikamenten teilweise beherrschen. Kavin et al. (1967) registrierten Vasokonstriktion, Ödeme und Flüssigkeitsansammlung im Lumen des Rattendarmes, den sie mit einer Rindererythrozyten-Ringer-Dextran-Mischung perfundierten. Sie wandten dabei besondere Aufmerksamkeit dem unbehinderten lymphatischen Abfluß zu und vermieden nach Möglichkeit überflüssige Manipulation am Darmkonvolut. Da sie zirkulierende vasokonstriktorisch wirkende Substanzen vermuteten, versuchten sie ohne großen Erfolg Vasodilatatoren und Lokalanästhetika. Auch Dubois et al. (1968) beobachteten nach längerer Perfusion trotz reichlichen Sauerstoff- und Glucoseangebots Abhebung des Mukosaepithels von den Mikrovilli. Mit Pentobarbiturat bei sorgfältiger Erhaltung des Lymphabflusses verhinderten Lee & Duncan (1968) Hypermotilität des Rattendarmes, den sie mit homologem Blut perfundierten.

Während Perfusionsstudien am Hundedarm mit Ringerlösung und 6 g/100 ml Dextran oder zusätzlich Schaferythrocyten registrierten Hohenleitner & Senior (1969) einen Anstieg des Blutflusses, des Sauerstoffverbrauchs und der CO_2-Produktion nach Zugabe eines α-Blockers (Phenoxybenzamin). Mit einem Serotoninantagonisten (Cyproheptadin) und Atropin verhinderten sie Hypermotilität des Darmes, stellten aber gleichzeitig eine Abnahme des O_2-Verbrauchs fest. Als Ursache für Vasokonstriktion, Hypermotilität, Ödeme und Mukosanekrosen diskutierten sie freigesetzte konstriktorisch wirkende Substanzen aus den Erythrozyten und Antigen-Antikörper-Reaktionen.

Windmueller et al. (1970) zeigten, daß ohne medikamentöse Substanzen eine starke Netto-Sekretion in das Intestinallumen eintritt. Durch Zugabe von Noradrenalin und Glucocorticoiden konnten sie bei ihren Experimenten (Ratte - homologes Vollblut) Hyperaemie, Hypermotilität und Epithelnekrosen vermindern. Überraschenderweise berichten Windmueller et al. (1970) - im Gegensatz zu allen anderen bekannten Autoren - über einen extrem niedrigen Gefäßwiderstand: Bei einer 270 g - Ratte fanden sie bei einem Perfusionsdruck von 95 mmHg eine Blutflußgröße (Rattenvollblut) von 16 - 22 ml/Min. (A. mes. sup.), was etwa der doppelten In-vivo-Größe entspricht. Unter Verwendung von Noradrenalin und Glucocorticoiden konnten sie Perfusions-

versuche von länger als 5 Stunden Dauer durchführen, bei unveränderter Lebensfähigkeit des Darmpräparates (Kriterien: O_2-Verbrauch, Motilität, Wassertransport, Lymphfluß) und keinerlei mikroskopischen Abnormalitäten nach Beendigung der Experimente. Atropin verhinderte Hypersekretion und Hypermotilität, beseitigte aber nicht den niedrigen Gefäßwiderstand. Eine Erklärung für das auffällige Druckverhalten können wir nicht geben.

Parsons & Powis (1971) verhinderten durch Gabe eines Antihistaminikums (Promethazin) vor Operationsbeginn die Freisetzung von Histamin während der Traumatisierung und Verbindung mit Rezeptoren im Intestinum; dadurch unterblieb eine Zunahme der Permeabilität der Zellagen und Ultrafiltration von Plasmaflüssigkeit in das Lumen.

Belzer et al. (1968) untersuchten die Vorgänge, die bei der Perfusion isolierter Organe zu den beschriebenen pathologischen Erscheinungen führen. Nach ihren Erkenntnissen können dabei eine ganze Reihe von Faktoren eine Rolle spielen: Vasokonstriktorische Substanzen, Mikroembolien durch Lipidaggregation und Blutzellverklumpungen, Hypoxie, pulsfreier Blutstrom, Hypothermie. Die Zusammenhänge sind in Abb. 12 dargestellt, die wir aus der genannten Arbeit von Belzer et al. übernommen haben. Zur Rolle der pulsfreien Perfusion stellten auch Austen &

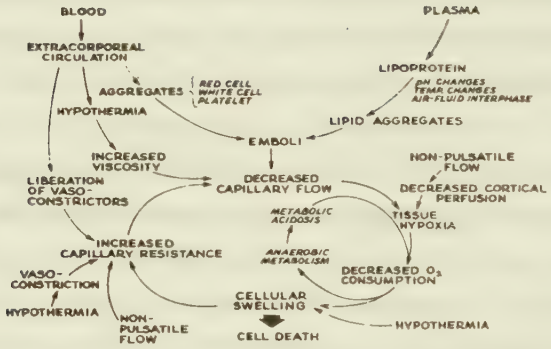

Abb. 12: Die Ätiologie der Zellschwellung bei der Perfusion isolierter Organe (nach Belzer et al., 1968).

McLaughlin (1965) Untersuchungen an. Sie beobachteten bei pulsfreier Perfusionstechnik nach kurzer Zeit Hämorrhagie, Blutungen ins Lumen, Zyanose, Ödeme und Acidose, während Kontrolluntersuchungen mit pulsierender Perfusion auch nach mehr als 6 Stunden Dauer keinerlei pathologische Veränderungen erkennen ließen.

Wir hatten bei den Versuchen für diese Arbeit mit den gleichen Schwierigkeiten zu kämpfen wie die zitierten Autoren. Stärkstes Darmödem mit Zyanose, Hyperfiltration ins Darmlumen mit Distension, sistierender venöser Rückfluß und Hämokonzentration, zunehmender Perfusionshochdruck und Hämorrhagie beendeten in der Regel ein Experiment. Vor allem eine auch medikamentös (Isoptin^{R}, Papaverin) nicht zu durchbrechende Vasokonstriktion mit hohem Perfusionsdruck konnte ätiologisch nicht endgültig geklärt werden. Möglicherweise sind Mikroembolien als auslösende Ursache anzusehen: Der Druck im arteriellen Gefäßschenkel steigt an; sobald der interstitielle Druck infolge eines Ödems in der Darmwand ein bestimmtes Maß übersteigt, resultiert eine Gewebsacidose wegen der verlängerten Sauerstoffdiffusionsstrecke, Histamin wird freigesetzt, die Kapillardurchlässigkeit nimmt zu, fortschreitendes Ödem, weiterer Anstieg des Perfusionshochdrucks ... Die Prozesse münden in einen circulus vitiosus ein, der nicht mehr zu beherrschen ist.

Die Maßnahmen zur Verhinderung der geschilderten pathologischen Vorgänge müssen nach Vorstehendem folgende Punkte umfassen:

1. Kontinuierliche Filtrierung des Perfusats (kleine Porengröße des Filters)
2. Medikamentöse Neutralisation bzw. Absorption vasokonstriktorischer Substanzen sowie freiwerdenden Histamins
3. Ausreichende O_2-Versorgung
4. Vermeidung zu hoher Perfusionsdrucke (max. 180 - 200 mmHg)
5. Eiweißersatz durch hochmolekulare Substanz zur Herstellung eines ausreichenden onkotischen Druckes
6. Pulsierender Blutfluß.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorstehende Arbeit berichtet über Untersuchungen am Rattendarm in situ mit Hilfe der Perfusionstechnik. Unser Interesse galt den Veränderungen der Säure-Basen-Bilanzen und des Sauerstoffverbrauchs bei künstlicher Minderdurchblutung im Vergleich zu Normalverhältnissen. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die künstliche Perfusion eines Teilkreislaufs zählt zu den wichtigen Untersuchungstechniken in der Physiologie. Die zahlreichen methodischen und technischen Schwierigkeiten bei der Perfusion der Darmstrombahn (Vasokonstriktion mit Perfusionshochdruck, Flüssigkeitsaustritt in das Lumen, Darmwandödeme, Hämorrhagie und schließlich kurze Lebensdauer des Präparats auf Grund ausgedehnter Mukosazerstörung) können die Untersuchungen stark belasten. Die Vorteile dieser Technik im Vergleich zu anderen experimentellen Möglichkeiten sind jedoch deutlich: Es ist möglich, den arteriellen Zufluß in allen Größen genau zu steuern, der venöse Abstrom ist kontinuierlichen Untersuchungen zugängig (evtl. auch der Lymphstrom und der Darminhalt). Eine lückenlose Bilanzierung gestattet also genaue Erkenntnisse über die metabolischen Vorgänge im Gewebe.

2. Der Sauerstoffverbrauch des Darmes in Abhängigkeit von der Durchblutung unterliegt einer Sättigungscharakteristik. Ab einer bestimmten Blutflußgröße führt auch gesteigerte Durchblutung zu keiner Zunahme des Sauerstoffverbrauchs. Der O_2-Bedarf ist gedeckt, die Stoffwechselprozesse verlaufen unter optimalen, aeroben Verhältnissen. Unter Normalbedingungen in vivo, d. h. bei einem Blutfluß von etwa 70 ml Vollblut/(Min. x 100 g Darmgew.), bei normalem Hb-Wert und nahezu vollständiger arterieller O_2-Sättigung, liegt dieser Zustand vor.

3. Wir konnten als maximalen Sauerstoffverbrauch des von der A. mes. sup. versorgten Teils des Rattendarmes $2,5 \pm 0,32$ ml O_2/(Min. x 100 g Darmgew.) messen.

4. Ein vermindertes Sauerstoffangebot z. B. bei Minderdurchblutung kompensiert das Intestinalgewebe durch erhöhte O_2-Extraktion aus dem arteriellen Blut. Das ist jedoch nur bis zu einem bestimmten Prozentsatz möglich, der bei den beschriebenen Versuchen bei etwa 63 % lag. Die Sauerstoff-Extraktionskapazität des Darmes ist beschränkt, verglichen mit der Leber, für welche eine nahezu 100%ige Extraktion des angebotenen Sauerstoffs beschrieben ist.

5. Bereits unter Normalbedingungen zeigt sich im Darmkreislauf eine venöse Säureabgabe. Die porto-arterielle Konzentrationsdifferenz der titrierbaren H^+-Ionen, berechnet über den base excess, wurde mit 6,4 mMol/l gemessen. Durchblutungsverminderung auf etwa 25 % der Ausgangsgröße zeigt einen Anstieg der Säurewerte auf 9,4 mMol/l.

6. Die porto-arterielle Differenz an freien H^+-Ionen, gemessen über den pH-Wert, enthält nur einen sehr geringen Anteil der anfallenden sauren Valenzen: 26 nMol/l bei Normaldurchblutung, 43 nMol/l unter Ischämiebedingungen.

7. Der Darm zeigt immer eine negative Bikarbonatbilanz. Die Produktion des alkalischen Darmsaftes mit hohem HCO_3^-- bzw. CO_2-Gehalt bedeutet ein Basendefizit im venösen Abstrom, gleichbedeutend mit einer Säureproduktion. Das ist die Ursache für die bereits unter Normaldurchblutung vorliegende venöse Säureabgabe.

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Austen, W.G., McLaughlin, E.D.: In vitro small bowel perfusion. Surg. Forum 16, 361-363 (1965)

Belzer, F.O., Ashby, B.S., Huang, J.S., Dunphy, J.E.: Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion. Ann. Surg. 167, 382-391 (1968)

Bothwell, T., Jacobs, P., Charlton, R.W.: Intestinal iron transport: Studies using a loop of gut with an artificial circulation. Amer. J. Physiol. 210, 694-700 (1966)

Brodie, T.G., Vogt, H.: The gaseous metabolism of the small intestine. J. Physiol. 40, 135-189 (1910)

Bronk, J.R., Leese, H.J., Parsons, D.S.: Oxygen consumption of the small intestine in normal and hypothyroid rats. J. Physiol. 254, 531-533 (1976)

Brown-Séquard, E. (1858), zit. nach Parsons, D.S., Prichard, J.S., (1968)

Clark, B., Sherratt, H.S.A.: Glycolysis and oxidation in preparations from small-intestinal mucosa of four species. Comp. Biochem. Physiol. 20, 223-243 (1967)

Davenport, H.W.: Säure-Basen Regulation. Stuttgart: Thieme (1973)

Donald, D.E., Aarhus, L.L.: Active and passive release of blood from canine spleen and small intestine. Amer. J. Physiol. 227, 1166-1172 (1974)

Dubois, R.S., Vaughan, G.D., Roy, C.C.: Isolated rat small intestine with intact circulation. In: Organ Perfusion and Preservation, pp. 863-875. Edit.: John C. Norman, New York (1968)

Engel, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Problematik des mechanischen Darmverschlusses. Habil.-Schr., Med. Fak., Universität Würzburg (1973)

Faust, R.F., Wu, S.-M.L.:The effect of bile salts on oxygen consumption, oxidative phosphorylation and ATP-ase activity of mucosal homogenates from rat jejunum and ileum. J. Cell. Physiol. 67, 149-158 (1966)

Folkow, B., Lundgren, O., Wallentin, I.: Studies on the relationship between flow resistance, capillary filtration coefficient and regional blood volume in the intestine of the cat. Acta physiol. scand. 57, 270-283 (1963), zit. nach Lutz, J., Bauereisen, E. (1971)

Gayda, T. (1915), zit. nach Parsons, D.S., Prichard, J.S. (1968)

Gellhorn, E., Northup, D. (1933), zit. nach Parsons, D.S., Prichard, J.S. (1968)

Gentile, F. (1925), zit. nach Parsons, D.S., Prichard, J.S. (1968)

Gerber, G.S., Remy-Defraigne, J.: DNA metabolism in perfused organs. Arch. Internat. Physiol. Biochem. 74, 785-806 (1966)

Gleichmann, U., Lübbers, D.W.: Die Messung des CO_2-Druckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der CO_2-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im Blut. Pflügers Arch. ges. Physiol. 271, 456-472 (1960)

Hales, S. (1733), zit. nach Parsons, D.S., Prichard, J.S. (1968)

Hanson, P.J., Parsons, D.S.: The utilization of glucose and production of lactate by in vitro preparations of rat small intestine: effects of vascular perfusion. J. Physiol. 225, 775-795 (1976)

Hohenleitner, F.J., Senior, J.R.: Metabolism of canine small intestine vascularly perfused in vitro. J. Appl. Physiol. 26, 119-128 (1969)

Jackson, M.J., Morgan, B.N.: Relations of weak-electrolyte transport and acid-base metabolism in rat small intestine in vitro. Amer. J. Physiol. 228, 482-487 (1975)

Jacobs, A.: Parameter des Säure-Basen-Haushaltes der perfundierten Rattenleber. Med. Dissertation, Universität Würzburg (in Vorbereitung)

Johnson, L.: Oxygen consumption and lactic acid production in isolated, homologously perfused small intestine. Acta chir. scand. 139, 184-191 (1973)

Johnson, P.C.: Autoregulation of intestinal blood flow. J. Physiol. 199, 311-318 (1960)

Kavin, H., Levin, N.W., Stanley, M.M.: Isolated perfused rat small bowel: technic, studies of viability, glucose absorption. J. Appl. Physiol. 22, 604-611 (1967)

Lautt, W.W.: Method for measuring hepatic uptake of oxygen or other blood-borne substances in situ. J. Appl. Physiol. 40, 269-274 (1976)

Lautt, W.W., Graham, S.A.: Effect of nerve stimulation on precapillary sphincters, oxygen extraction, and hemodynamics in the intestines of cats. Circulat. Res. 41, 32-36 (1977)

Lee, J.S., Duncan, K.M.: Lymphatic and venous transport of water from rat jejunum: a vascular perfusion study. Gastroenterology 54, 559-567 (1968)

Lester, R.G., Grim, E.: Substrate utilization and oxygen consumption by canine jejunal mucosa in vitro. Amer. J. Physiol. 229, 139-143 (1975)

Levin, R.J., Syme, G.: Thyroid control of small intestinal oxygen consumption and the influence of sodium ions, oxygen tension, glucose and anaesthesia. J. Physiol. 245, 271-287 (1975)

Lieberkühn, J.N. (1782), zit. nach Parsons, D.S., Prichard, J.S. (1968)

Lombroso, U. (1925), zit. nach Roese, H.I. (1930)

Lübbers, D.W., Windisch, E.: Die Messung hoher Sauerstoffdrucke in kleinen Gas- und Flüssigkeitsmengen mit der Pt-Elektrode. Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, 429-434 (1962)

Lundgren, O.: Studies on blood flow distribution and countercurrent exchange in the small intestine. Acta physiol. scand., suppl. 303 (1967)

Lutz, J., Bauereisen, E.: Abdominalorgane. In: Schütz, E. und Bauereisen, E. (Edit.), Physiologie des Kreislaufs, S. 229-292. Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1971)

Lutz, J., Henrich H., Bauereisen, E.: Oxygen supply and uptake in the liver and the intestine. Pflügers Arch. ges. Physiol. 360, 7 - 15 (1975)

Lutz, J., Schulze, H.-G.: Arteriovenous free acid difference and free acid production in the hepatic and intestinal circulation under normal blood flow and ischemic hypoxia. Pflügers Arch. ges. Physiol. 362, R 9 (1976)

Lutz, J., Schulze, H.-G.: Der Säure-Basenhaushalt in Darm- und Leberkreislauf unter Ischämiebedingungen. Verh. dt. Ges. Kreisl. Forsch. 43, 435-436 (1977)

McGee, L.C., Hastings, A.B.: The carbon dioxide tension and acid-base balance of jejunal secretions in man. J. Biol. Chem. 142, 893-904 (1942)

Metcalf, W. et al: A clinical physiologic study of hydroxyethyl starch. Surg., Gynecol., Obstet. 131, 255-267 (1970)

Mond, R. (1924), zit. nach Dubois, R.S. et al. (1968)

Müller-Plathe, O.: Säure-Basen-Haushalt und Blutgase. Stuttgart: Thieme (1973)

Munro, A. (1738), zit. nach Parsons, D.S., Prichard, J.S. (1968)

Muralt, A. von: Einführung in die praktische Physiologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1948)

Neptune, E.M.: Respiration and oxidation of various substrates by ileum in vitro. Amer. J. Physiol. 209, 329-332 (1965)

Öhman, U.: Blood flow and oxygen consumption in the feline small intestine responses to artificial distension and intestinal obstruction. Acta chir. scand. 142, 329-333 (1976)

Öhnell, R.: The artificially perfused mammalian intestine as a useful preparation for studying intestinal absorption. J. Cell. Physiol. 13, 155-159 (1939)

Parkinson, T.M., Olson, J.A.: Inhibitory effects of bile acids on ATP-ase, oxygen consumption and the transport and diffusion of water-soluble substances in the small intestine of the rat. Life Sciences 3, 107-112 (1964)

Parsons, D.S.: The absorption of bicarbonats-saline solutions by the small intestine and colon of the white rat. Quat. J. Exp. Physiol. 41, 410-420 (1956)

Parsons, D.S., Powis, G.: Some properties of a preparation of rat colon perfused in vitro through the vascular bed. J. Physiol. 217, 641-663 (1971)

Parsons, D.S., Prichard, J.S.: A preparation of perfused small intestine for the study of absorption in amphibia. J. Physiol. 198, 405-434 (1968)

Penhos, J.C., Wu Ching-Hui, Basabe, J.C., Lopez, N., Wolff, F.W.: A rat pancreas-small gut preparation for the study of intestinal factor(s) and insulin release. Diabetes 18, 733-738 (1969)

Pichotka, J.: Der Stoffwechsel der Organismen. In: Keidel, W.D. (Edit.), Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie, S. 147-196. Stuttgart: Thieme (1973)

Pietra, P., Cappelli, V.: Evaluation of O_2 availability during glucose transport in everted sacs of rat small intestine. Experientia 26, 514-515 (1970)

Podesta, R.B., Mettrick, D.F.: HCO_3^- and H^+ secretions in rat ileum in vivo. Amer. J. Physiol. 232, 574-579 (1977)

Podesta, R.B., Mettrick, D.F.: HCO_3^- transport in rat jejunum: relationship to NaCl and H_2O transport in vivo. Amer. J. Physiol. 232, 62-68 (1977)

Roese, H.J.: Methoden zum Studium der Physiologie und Pharmakologie des künstlich durchblutetes Säugetierdarmes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 226, 171-183 ;1930)

Roese, H.J.: Über das Minutenvolumen und den Gaswechsel des künstlich durchbluteten Säugetierdarmes. Pflügers Arch. ges. Physiol. 226, 184-189 (1930)

Rosenberg, E., Price, N.: Diffusion of CO_2 and O_2 through the walls of plastic syrings. Can. J. Physiol. Pharmacol. 51, 608-611 (1973)

Salvioli, G. (1880), zit. nach Roese, H.J. (1930)

Shepherd, A.P., Mailman, D., Burks, T.F., Granger, H.J.: Effects of norepinephrine and sympathetic stimulation on extraction of oxygen and ^{86}Rb in perfused canine small bowel. Circulat. Res. 33, 166-174 (1973)

Sherrat, H.S.A.: The metabolism of the small intestine. Oxygen uptake and L-lactate production along the length of the small intestine of the rat and guinea pig. Comp. Biochem. Physiol. 24, 745-761 (1968)

Siggaard-Andersen, O.: The acid-base of the blood. Copenhagen: Munksgaard (1974)

Stampa, A., Ponz, F. (1969), zit. nach Johnson, L. (1973)

Steiner, S.H., Mueller, G.C.E.: Distribution of blood flow in the digestive tract of the rat. Circulat. Res. 9, 99-102 (1961)

Thomson, W.L., Fukushima, T., Rutherford, R.B., Walton, R.P.: Intravascular persistence, tissue storage and excretion of hydroxyethyl starch. Surg., Gynecol., Obstet. 131, 965-972 (1970)

Tidball, C.S., Liebross, T.R., Thomas, S., Cassidy, M.M.: Oxygen consumption and membrane permeability of in vitro sac preparations of rat small intestine. Physiologist 10, 325 (1967)

Traversa, G. (1897), zit. nach Parsons, D.S., Prichard, J.S. (1968)

Valeri, C.G., Zaroulis, C.G., Marchionni, L., Patti, K.J.: A simple method for measuring oxygen content in blood. J. Lab. Clin. Med. 79, 1035-1040 (1972)

Varro, V., Blaho, G., Csernay, L., Jung, I., Szarvas, F.: Effect of decreased local circulation on the absorptive capacity of a small intestinal loop of the dog. Amer. J. Digst. Diseases 10, 170-177 (1965)

Wilson, T.H., Wiseman, G.: The use of sacs of everted small intestine for the study of the transport of substances from the mucosal to the serosal surface. J. Physiol. 123, 116-125 (1954)

Wilson, T.H., Wiseman, G.: Metabolic activity of the small intestine of the rat and golden hamster. J. Physiol. 123, 126-130 (1954)

Windmueller, G.H., Spaeth, A.E., Ganote, Ch.E.: Vascular perfusion of isolated rat gut: norepinephrine and glucocorticoid requirement. Amer. J. Physiol. 218, 197-204 (1970)

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Lutz sehr herzlich für die Überlassung des Themas und seine hilfreiche Unterstützung bei der Verfertigung dieser Arbeit.
Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. E. Bauereisen für die Erstellung des Korreferats.
Ganz besonders zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Dipl.-Physiker H.-G. Schulze, der mir mit Rat und Tat bei der Ausarbeitung des Themas sehr geholfen hat.

L E B E N S L A U F

Am 28. 5. 1952 wurde ich als Sohn des Ehepaares Karl Mogl und Anna Mogl, geb. Höfling in Hofstetten geboren. Nach dem Besuch der Volksschule von 1958 - 1963 in Hofstetten, wechselte ich 1963 auf das Humanistische Gymnasium in Eichstätt über und legte dort im Juni 1972 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Wintersemester 1972/73 begann ich das Studium der Medizin in Würzburg. Dort bestand ich im August 1974 die ärztliche Vorprüfung. Während meines letzten Studienjahres, im sogenannten "Praktischen Jahr", war ich je 4 Monate auf der internistischen und chirurgischen Abteilung im Städtischen Krankenhaus Schweinfurt, und 4 Monate in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg eingesetzt. Im Oktober 1978 bestand ich in Würzburg das medizinische Staatsexamen.

Franz Mogl

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80